

Travail de la Clinique Médicale du Professeur Gaston GIRAUD

TUMEURS MALIGNES

des Organes Hématopoïétiques

avec passage dans le sang
de Cellules atypiques d'origine néoplasique

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Médecine de Montpellier, le 20 Juillet 1942

par

M. Roger VALLINO

MÉDECIN DES TROUPES COLONIALES

né le 2 Février 1915, à Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la thèse	{	MM. GIRAUD, professeur, <i>président, Doyen.</i>	{	<i>assesseurs</i>
		TURCHINI, professeur		
		BERT, agrégé		
		HARANT, agrégé		

Imprimerie Moderne
Montpellier

1942

TUMEURS MALIGNES
DES ORGANES HEMATOPOIETIQUES
AVEC PASSAGE DANS LE SANG
DE CELLULES ATYPIQUES
D'ORIGINE NEOPLASIQUE

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MEDECINE

N° 113

Travail de la Clinique Médicale du Professeur Gaston GIRAUD

TUMEURS MALIGNES

des Organes Hématopoïétiques

avec passage dans le sang

de Cellules atypiques d'origine néoplasique

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Médecine de Montpellier, le 20 Juillet 1942

par

M. Roger VALLINO

MÉDECIN DES TROUPES COLONIALES

né le 2 Février 1915, à Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la thèse

{ MM. GIRAUD, professeur, *président, Doyen.*
TURCHINI, professeur
BERT, agrégé
HARANT, agrégé } *assesseurs*

Imprimerie Moderne
Montpellier

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

Anatomie.	MM. J. DELMAS.
Histologie.	TURCHINI.
Physiologie.	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie.	CRISTOL.
Physique médicale.	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale.	BAUMEL.
Microbiologie.	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales.	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale.	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	PUECH.
Hygiène.	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique.	BOULET.
Clinique médicale.	L. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale.	GIRAUD, <i>doyen</i> .
Clinique obstétricale.	MASSABEAU, <i>assesseur</i> .
Clinique des maladies mentales et nerveuses.	RICHE.
Clinique des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{re} âge.	P. DELMAS.
Clinique de dermato-syphiligraphie.	EUZIERE, <i>doyen honor.</i>
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	BOUDET.
Clinique des maladies des voies urinaires.	MARGAROT.
Clinique gynécologique.	ETIENNE.
Clinique ophtalmologique.	JEANBRAU.
Clinique d'oto-rhino-larg. et chir. maxillo-faciale.	LAPEYRE.
	DEJEAN.
	TERRACOL.
<i>Charges de cours:</i>	
Anatomie.	LAUX.
Histologie.	GRANEL.
Radiologie.	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale.	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.	MM.
Chimie. MONNIER, <i>agrégé</i> .	Clinique de la tu-berculose. VIDAL, <i>professeur</i> .
Microbiologie. CARRERE, <i>agrégé</i> .	Pathologie chirug. MOURGUE-
Histoire nat. méd. HARANT, <i>agrégé</i> .	MOLINES, <i>agr.</i>
Pharmacologie. HARANT, <i>agrégé</i> .	— TRUC, <i>agrégé</i> .
Pathologie médic. BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Chirurgie expérim. GUIBAL, <i>agrégé</i> .
— BERT, <i>agrégé</i> .	Médecine opératoire ROUX, <i>agrégé</i> .
Propédeutique méd. P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Accouchements. CADERAS
Clinique interne. PUECH, <i>prof.</i>	de KERLEAU, <i>agr.</i>
Clinique des mala-dies contagieuses. JANBON, <i>profess.</i>	Stomatologie. N.

Agrégés en exercice

MM.	MM.
Médecine. P. RIMBAUD.	Chirurgie. MOURGUE-
— BOUCOMONT.	MOLINES.
— BERT.	— GUIBAL.
— LAFON, <i>ch. d'agr.</i>	— ROUX.
Chimie. MONNIER.	Urologie. TRUC.
Bactériologie. CARRERE.	Accouchements ... CADERAS
Histoire nat. méd. HARANT.	de KERLEAU.

Examineurs de la thèse

MM. GIRAUD, professeur, Président.
TURCHINI, professeur

MM. BERT, *agrégé*.
HARANT, *agrégé*.



A MA MERE

Je lui dois tout.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRERE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES CAMARADES,
OFFICIERS, SOUS-OFFICIERS, SOLDATS,
DE LA CAMPAGNE 1939-1940

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE ANNEXE
DE MEDECINE NAVALE DE TOULON, 1936 et 1937

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A MES JUGES

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :
MONSIEUR LE PROFESSEUR GASTON GIRAUD**

**PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1914-1918
CROIX DE GUERRE 1939-1940**

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et que nous remercions ici pour l'enseignement clinique organisé et de qualité qu'il nous a donné.

AU DOCTEUR THEODORE DESMONTS

**ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MONTPELLIER**

Que nous remercions de nous avoir inspiré cette thèse et d'avoir bien voulu nous éclairer de ses précieux conseils.

A MON CAMARADE
LE MEDECIN AUXILIAIRE PIERRE DUBOURG

*Mort au champ d'honneur le
20 juin 1940.*

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET DES TROUPES COLONIALES

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET DES TROUPES COLONIALES

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL SOLCARD

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ASSOCIÉ NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1914-1918
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A. INTRODUCTION — DEFINITIONS

Dans le travail que nous présentons, nous nous sommes attachés à l'étude des tumeurs malignes des organes hématopoïétiques qui s'accompagnent du passage dans le sang de cellules venues de la tumeur.

Les tumeurs malignes des organes hématopoïétiques peuvent être divisées en 4 groupes :

1. *Les Myélomes.* — Ce sont des tumeurs originaires de la moelle osseuse. On peut voir des myélomes solitaires mais il est plus fréquent d'assister à l'apparition simultanée de plusieurs tumeurs localisées en des sièges bien distincts, sièges où règne normalement l'activité hématopoïétique : moelle des os plats, des côtes, des corps vertébraux.

Cette maladie, individualisée par les travaux de GERDY, puis MAC INTYRE et B. JONES, bien décrite en 1899 par KAHLER, se caractérise cliniquement :

- a) par des douleurs ;
- b) par les tumeurs osseuses révélées en général par des points douloureux, donnant à la radio des images de raréfaction à contours flous ;
- c) par l'atteinte profonde de l'état général avec forte anémie terminale ;

d) par la présence dans l'urine d'une protéine bien spéciale, l'« albumose » de BENCE JONES, qui est en réalité une albumine longtemps considérée comme caractéristique de cette affection, mais qui n'appartient qu'à une de ses formes.

L'évolution est toujours fatale, en une année en moyenne.

Histologiquement on distingue selon l'élément de la moelle osseuse qui prolifère et par ordre de fréquence décroissante, des myelomes : plasmocytaires, monocytaires, à myeloblastes, à erythroblastes et à megacaryocytes.

Si le myelogramme montre toujours une forte proportion des éléments tumoraux, à tel point que de nombreux auteurs modernes, notamment MAGNUS LÉVY, FERRATA et STORTI, VARADI, P. E. WEILL et S. PERLES, ont insisté sur le primordial intérêt que présente cet examen dans le diagnostic d'une maladie dont le début est souvent flou et atypique, la formule sanguine par contre reste généralement normale au 1^{er} stade de la maladie.

2. *Les réticulosarcomes.* — Caractérisés histologiquement par un syncytium cellulaire avec noyaux arrondis peuvent frapper tous les tissus hématopoïétiques : la moelle osseuse (sarcome d'EWING), la rate, les ganglions lymphatiques.

Les manifestations cliniques sont naturellement très variables avec l'organe en cause :

Le sarcome d'Ewing est décelé par une douleur qui siège sur la diaphyse des os longs ; la tumeur qu'elle traduit se manifeste bientôt, détruisant le tissu osseux et envahissant les parties molles ; la grande radio-sensibilité du Sarcome d'Ewing et de ses métastases font que son pronostic est relativement favorable.

Les sarcomes de la rate empruntent la symptomatologie de la plupart des splénomégaties chroniques dont il est souvent difficile de les différencier.

Quant aux reticulosarcomes ganglionnaires ils sont caractérisés cliniquement par des adénopathies qui après un stade d'expansion locale donnent des adénopathies à distance. Ils sont très sensibles au traitement radiothérapique mais les récurrences sont inévitables et l'issue fatale n'est que reculée par la thérapeutique.

3. *Les Lymphosarcomes.* — Tumeurs des ganglions et du tissu lymphatique qui lorsqu'elles s'accompagnent d'un passage dans le sang des cellules néoplasiques en forte quantité amènent un véritable état de leucémie constituant ainsi la leucosarcomatose, d'évolution rapidement fatale.

4. Enfin le *chlorome* ou cancer vert d'Aran, sarcome osseux avec bouleversement de la formule sanguine.

Nous voulons nous attacher à montrer les caractères particuliers de ces tumeurs malignes des organes hématopoïétiques lorsque les cellules tumorales passent dans le sang en quantité assez limitée toutefois, pour qu'il n'y ait pas bouleversement de la formule sanguine comme il est commun de le voir dans le chlorome et les leucosarcomatoses, ainsi exclus par définition du cadre de notre étude.

B. — HISTORIQUE

Nous n'avons pas retrouvé d'étude systématique de ce passage dans le sang des cellules tumorales au cours des tumeurs malignes des organes hématopoïétiques.

Il y a déjà longtemps cependant que les auteurs l'ont signalé. Dans leur étude sur le myelome multiple Nové JOSSEMAND et TAVERNIER citent ASCHOFF qui dès 1906 a signalé ce passage.

GROSCURIN dans sa mise au point de 1939 sur la même question rapporte que MAGNUS LÉVY a également signalé le passage des cellules néoplasiques « dans les vaisseaux voisins de la tumeur et dans le sang ».

En 1937 VARADI a publié dans *Le Sang* les observations de deux myelomes multiples avec passage de cellules atypiques dans le sang.

STORTI, VARADI, LIÈVRE et WEISSEMBACH par ailleurs, ont montré la présence des cellules néoplasiques en assez forte proportion dans le myelogramme même quand la ponction est faite en dehors de toute nappe néoplasique.

Au cours des reticulosarcomes, RICHTER et ROULET ont rapporté deux observations de R. S. ganglionnaires avec formule sanguine de leucémie lymphoïde.

UNGAR a rapporté une observation avec reticulose généralisée chez un malade atteint de leucémie lymphoïde.

ADAM a publié dans sa thèse une observation de PEYRE d'un reticulosarcome de l'amygdale avec 17000 leucocytes dont 52 % de monos par mm³ de sang.

P. E. WEIL et S. PERLES ont publié une observation de reticulosarcome de la rate, VARADI une observation de reticulose généralisée qui s'accompagnaient d'un état sub-leucémique.

Mais nulle part nous n'avons vu que l'on fasse état de ce passage des cellules tumorales dans le sang pour classer la maladie à part des formes cliniques habituelles ou le passage n'est pas observé.

Le Professeur G. GIRAUD, et TH. DESMONTS ont récemment observé 3 cas de tumeurs des organes hématopoïétiques avec passage de cellules néoplasiques dans le sang :

1° dans un myelome ;

2° dans un reticulosarcome ;

3° dans un sarcome leucoerythroblastique du foie ;
à vrai dire dans cette dernière observation le passage dans le sang des cellules néoplasiques a été massif, et le cas se rapproche des leucosarcomatoses, mais il nous a paru cependant intéressant de le rapporter en raison de l'évolution clinique et du double caractère des cellules atypiques, leucoblastes et erythroblastes.

G. GIRAUD et TH. DESMONTS ont attiré l'attention sur les caractères communs de ces observations et montré l'intérêt de ce passage dans le sang des éléments néoplasiques.

Ils insistent sur la nécessité d'effectuer une étude soignée de la formule sanguine et surtout de comparer les frottis hematiques aux frottis tumoraux pour dépister

un éventuel passage dans le sang des cellules tumorales, le diagnostic des éléments atypiques dans le sang s'avérant difficile du fait de l'évolution métaplasique subie par ces éléments dans le milieu sanguin.

C. — OBSERVATIONS

MYELOME MULTIPLE

Observations retrouvées dans la littérature : St. Varadi.
Le Sang 1937 p. 689, 0, n° 4 et 7.

I. — OBSERVATION n° 4

M. J... A. agriculteur de 55 ans, marié, entre le 27 mars 1935, la maladie a débuté en novembre 1934 par des fractures spontanées des 7°, 8°, 10° côtes.

Après Noël sont apparues des douleurs thoraciques.

En janvier, la gêne respiratoire est telle que le malade ne peut faire 50 pas, il est pris d'accès de faiblesse et garde le lit.

En mars se sont installées la pâleur et l'anorexie.

Récemment les douleurs affectent la moitié gauche du thorax et présentent d'intenses paroxysmes.

Examen : on perçoit une tuméfaction sur la ligne axillaire médiane au niveau de la 7° côte ; la tumeur est fusiforme consistante, douloureuse.

Lordose des dernières vertèbres thoraciques que l'examen radiologique a montrées atteintes comme d'ailleurs la voûte crânienne et les 3° et 5° côtes.

Cœur dilaté avec souffle anémique.

On note une forte hépatomégalie, 4 travers de doigt, mais sans inégalité de la surface de l'organe.

Pas d'albumosurie de Bence Jones.

La ponction sternale montre 16 % de plasmocytes avec effondrement des myelocytes.

Ces plasmocytes ont un noyau grand comme un lymphocyte ou un peu plus, excentrique, avec chromatine en rayons de roue et 1 à 2 nucléoles.

Le protoplasme est très basophile avec halo juxtanucléaire.

La ponction de la tumeur a montré des éléments plasmocytaires identiques.

L'hémogramme a montré une anémie marquée 1.800.000, hyperchrome, avec leucopénie et monocytose; 2.800 leucocytes, 72,8 % de lymphocytes.

On a noté 1 % d'éléments plasmocytaires analogues aux cellules de la tumeur et de la moelle osseuse.

Les examens ultérieurs ont montré l'accentuation progressive de ces caractères et on a retrouvé jusqu'à 1,6 % de plasmocytes dans le sang.

II. — OBSERVATION n° 7

M. K... F., fonctionnaire de 46 ans entre le 11 janvier 1937.

Il a eu la scarlatine à 6 ans, une néphrite au cours de la guerre 1914-1918.

Le 15 septembre 1936 sont apparues des douleurs subites dans l'arc costal gauche, les jambes se dérobaient sous le malade qui a éprouvé une difficulté à courber le dos, puis ce mouvement est devenu tout à fait impossible.

Il a alors suivi un traitement radiothérapique : les douleurs dorsales s'amendent, celles du thorax s'accroissent et s'installe un syndrome d'anorexie, de faiblesse générale, de pâleur.

On note des tuméfactions costales par places, des crépitations et des douleurs provoquées à la palpation du plastron sterno-costal.

L'examen des autres appareils ne révèle rien de pathologique.

Il y a une légère albuminurie mais on n'a pas retrouvé l'albumose de Bence Jones.

L'examen radiologique montre une myélomatose du crâne, des vertèbres, des omoplates, côtes, sternum, bassin et même une atteinte des os longs, fémurs et humérus.

Le myélogramme montre 35,8 % de cellules plasmocy-

taires et 0,2 % de cellules atypiques dont la description n'est pas rapportée.

L'examen hématologique a montré un état d'anémie, 3.150.000 qui va s'accroissant jusqu'à 2.500.000 avec 60 % d'hémoglobine et valeur globulaire supérieure à 1.

Le nombre des globules blancs étant de 8.000 avec formule leucocytaire normale.

On a retrouvé dans le sang des cellules plasmatiques 1 %, puis au cours des examens successifs 3,6 %, 5 % et enfin 2,5 %.

Il a été rencontré au cours de l'avant-dernier examen 0,35 % de cellules atypiques qui ne sont pas décrites ni comparées à celles de la moelle osseuse.

Le décès est survenu dans l'urémie le 3 février 1937 moins d'un mois après l'entrée à l'hôpital.

III. — OBSERVATION COMMUNIQUÉE

PAR M. LE PROFESSEUR GIRAUD

Le 11 octobre 1940 entre dans le service M. B... P., agriculteur de 58 ans, de famille saine et ne présentant aucun antécédent pathologique notable.

Il se plaint depuis le mois de mai 1940 d'une douleur de la région sternale.

C'est une sensation permanente d'éclatement qui présente des redoublements paroxystiques à type de piqûres.

Dès l'origine une douleur pouvait être provoquée par la palpation de la région.

En juin 1940 une tuméfaction apparaît à la face antérieure du sternum un peu au-dessous de l'angle de Louis; elle s'étend rapidement.

Fin août une seconde tumeur, plus petite apparaît dans la moitié inférieure du sternum.

L'apparition des deux tuméfactions s'est accompagnée d'une diminution des douleurs.

En octobre, le malade est vu par l'un de nous qui le dirige sur son service hospitalier.

A son entrée, le 11 octobre 1940, les tumeurs déforment la paroi antérieure du thorax : la plus grande, masse arrondie du diamètre de 5 cm., déborde latéralement sur les

cartilages costaux des 4^e et 5^e côtes. Au-dessous et déjetée à droite, la petite tumeur a la grosseur d'une noisette et occupe l'articulation sterno-chondro-costale de la 8^e côte.

Ces tumeurs sont douloureuses à la pression et de consistance à la fois molle et renittente, comme si elles contenaient des fongosités enserrées dans du tissu fibreux.

L'examen complet du malade ne permet de retrouver aucun autre élément pathologique si ce n'est un faciès enluminé avec léger fond de cyanose et quelques varicosités des pommettes, mais une ponction de la tumeur, le 12 octobre 1940 permet déjà le diagnostic.

Il n'y a aucune adénopathie.

La rate est percutable mais non palpable; il n'y a aucune autre localisation osseuse. Le bord inférieur du foie se palpe au ras des fausses côtes. Les bruits du cœur sont assourdis avec souffle systolique de la base (anémie).

On note encore une légère dyspnée avec nombreux râles sous crépitants surtout à la base droite.

Les urines sont abondantes, foncées, sans albumose de Bence Jones.

Jusqu'au 24 octobre l'état du malade ne s'est pas modifié. A cette date la dyspnée est plus intense, et une matité de la base gauche remonte jusqu'à l'angle de l'omoplate, elle s'accompagne de silence respiratoire et d'un souffle expiratoire au niveau de l'angle de l'omoplate; la ponction ramène un liquide citrin où l'examen cytologique montre la présence de cellules néoplasiques.

A la base droite il y a de nombreux râles sous-crépitaux. Les jours qui suivent, l'épanchement n'a aucune tendance à se résorber; bien au contraire, sa limite supérieure s'élève à chaque examen.

Le 26 octobre, on fait une application de radiothérapie sur la face antérieure du sternum. Le traitement radiothérapique détermine une diminution des tuméfactions sterno-costales, mais l'épanchement continue d'augmenter.

Le 4 novembre, douleurs très vives à l'union du tiers postérieur et du tiers moyen de la 8^e côte, la palpation révèle un point douloureux exquis, il s'agit d'une fracture spontanée. Dans les jours qui vont suivre il va se constituer là une tuméfaction qui ne dépassera pas le volume d'une noisette.

Mais une autre métastase domine l'évolution: le 2 novembre le foie débordé le rebord costal de un travers de doigt, le 5 novembre le bord inférieur du foie, mousse, ferme, régulier, déborde le rebord costal de quatre travers de doigt; dès lors ce bord inférieur du foie va très rapidement s'abaisser traduisant une hépato-mégalie qui s'accroîtra chaque jour davantage; le 12 novembre, lorsque le malade quitte le service, son foie dépasse l'ombilic de deux travers de doigt et le bord inférieur de l'organe n'est plus régulier: l'hypertrophie est plus marquée sur le lobe gauche et une profonde incisure sépare celui-ci du lobe droit. Quant à la matité pleurale, elle remonte maintenant jusqu'à deux travers de doigt de l'épine de l'omoplate, la 8^e côte est toujours douloureuse.

Du fait du traitement radiothérapique les tuméfactions sternales ont nettement diminué, mais, malgré ce, les métastases continuent leur évolution et un grave état d'anémie se constitue. Le malade meurt quelques jours après.

Examens de laboratoire

Ponction tumorale:

Le 12 octobre 1940 on fait une ponction de la petite tumeur. On éprouve une résistance à la traversée de la coque fibreuse, puis on se trouve dans une masse molle dans laquelle l'aiguille ne tient pas fixement. La ponction ramène un mélange de sang et de débris tissulaires constitués par de volumineuses cellules polygonales ou losangiques, à protoplasme bleu, à noyau arrondi de 10 à 12 μ . Dans ce noyau, coloré en violet brun au Giemsa, finement réticulé, on distingue un, deux ou trois nucléoles clairs. Certaines cellules ont un protoplasme très foncé et granuleux. D'autres un protoplasme clair dans lequel on distingue de fines granulations rouges violacées ressemblant aux grains azurophiles des monocytes. Des amas tissulaires, certaines cellules se détachent, leur noyau devient plus rond, mais garde ses nucléoles. Sur des éléments plus évolués les noyaux sont encochés et même polylobés.

Le 16 octobre 1940, ponction de la tumeur principale; on note les mêmes caractères de coque fibreuse résistante et de matière molle, une fois l'aiguille pénétrée. L'examen au microscope montre :

a) les mêmes éléments que dans la petite tumeur.

b) trois cellules d'un type tout à fait différent: grandes cellules de 30 μ , à noyau relativement petit de 11 μ , coloré en violet par le Giemsa, sans nucléole. Le protoplasma est très clair, avec un très fin reticulum violet et quelques fines granulations violacées; jamais nous n'avons vu nulle part décrire d'éléments de ce genre là. — cf. notre microphoto n° 1.

Le 18 octobre, on tente une ponction sternale mais bien que nous ayons cherché à pratiquer la ponction dans une région saine, nous sommes tombés en plein tissu tumoral. Deux autres tentatives ont abouti au même échec.

Les examens de sang

12 octobre: 5.208.000 globules rouges, Hb. 110 %, VG. = 1,06,

10.800 leucocytes	}	poly neutro	71,5 %
		éosino	2,5 %
		lymphocytes	6 %
		monocytes	4 %

En outre, 15% de cellules dérivant du tissu néoplasique mais ayant subi une évolution: le protoplasme est bleu ciel, avec de fines granulations violacées, le noyau est violet, avec un fin reticulum et un ou deux nucléoles clair, il est arrondi dans les formes les moins évoluées, encoché ou polylobé dans les formes les plus évoluées.

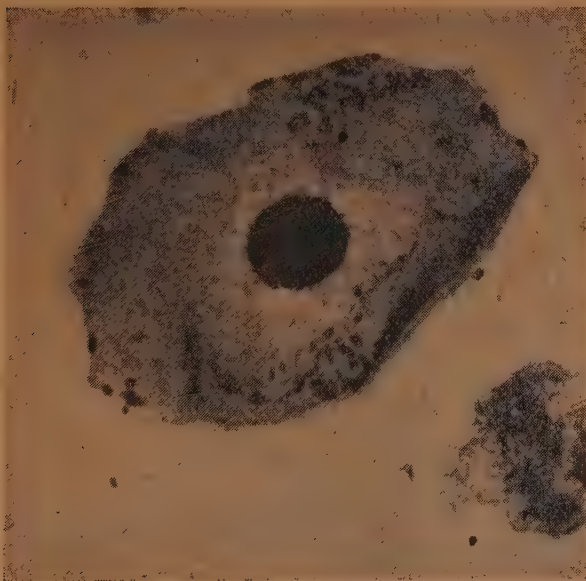
L'étude comparée des frottis tumoraux et des frottis de sang permet de voir que ces éléments monocytoides sont absolument analogues aux cellules constitutives du tissu tumoral et n'en diffèrent que par la forme arrondie due au fait qu'ils sont libres dans le sang; de plus, nous avons observé une grande cellule à noyau rond de 10 μ et protoplasme transparent et étendu de 50 μ , avec grains que l'on peut considérer comme des mitochondries, identique à celle de la tumeur. — (cf. notre microphoto n° 2).

Les examens hématologiques répétés chez ce malade n'ont pas montré une modification sensible de la formule; ce n'est qu'à un stade tardif qu'on a vu se constituer une anémie.

Une ponction pleurale effectuée le 5 novembre montre :



1. — Cellule anormale dans le frottis du myelome, partiellement recouverte par des cellules néoplasiques,



2. La même cellule anormale dans le sang.

- un liquide leucocytaire,
- les placards endothéliaux habituels,
- des placards d'éléments monocytoïdes analogues à ceux du sang et du sternum avec noyaux violets, un à deux nucléoles clairs et protoplasma basophile un peu plus étendu toutefois que celui des cellules de la tumeur et du sang.

Le 12 novembre lorsque le malade retourne chez lui, le temps de saignement est de 2 minutes 30, le temps de coagulation est de 20 minutes. Les hématies sont 2.448.000, Hb . 60 %, VG. 1,20. Il y a 14.000 leucocytes avec formule analogue à celle des précédents examens.

OBSERVATIONS DE RETICULOSARCOMES

IV. — St... Varadi, reticulosarcome leucémique, *Le Sang* 1939, p. 1.

Le malade, âgé de 64 ans, sujet pléthorique et fort, a présenté en octobre 1936 une adénopathie de l'aisselle gauche qui, en six semaines, atteint le volume d'un poing. On retrouve alors plusieurs autres adénopathies et une splénomégalie accusée. L'examen de sang révèle une sub-leucémie lymphatique: 15.600 globules blancs, avec 50% de lymphocytes et 10% de lymphoblastes.

Ces éléments vont d'ailleurs regresser, soit du fait du traitement, soit du fait d'une modification de la potentialité évolutive des éléments réticulaires. La ponction ganglionnaire révèle une complète atypie cellulaire, la ponction sternale, une forte augmentation lymphocytaire.

On entreprend donc un traitement radiothérapique qui fait regresser quelque peu les tumeurs ganglionnaires, mais non pas la splénomégalie et n'empêche pas un processus broncho-pneumonique d'emporter le malade 4 mois après le début des troubles.

V. — P. E. Weil, S. Perles et Fourest « *Le Sang* » 1939, page 937.

Un cas de réticulo-sarcome leucémique.

Il s'agit d'une fillette de 10 ans qui entre le 24 février 1938 avec une température élevée, un état de pâleur accentué, et une hépato-splénomégalie très marquée ayant fait porter le diagnostic de Kala-Azar, on note également de multiples petits ganglions durs et mobiles dans tous les territoires accessibles.

Or, si un premier examen de sang ne révèle guère qu'une anémie marquée avec lymphocytose, un deuxième examen, quatre jours après l'entrée, montre 6.800 globules blancs, mais une formule leucocytaire absolument bouleversée avec 60 à 70 % d'éléments absolument atypiques et monstrueux: ce sont des cellules de 50 μ , à très gros noyaux clairs, multinucléolés, à chromatine granuleuse, évoluant en éléments polynucléés avec noyau boudiné qui garde ses nucléoles. Granulations azurophiles de taille, forme, nombre variables. En outre, on voit de petites cellules: des normoblastes à noyaux anormaux, et de petites cellules indifférenciées; aucun leucocyte normal.

Myelogramme: 74 % de cellules monstrueuses; 10 % de normoblastes;

Splenogramme: 47 $\frac{1}{2}$ % de cellules monstrueuses; 26 $\frac{1}{2}$ % de normoblastes;

Hépatogramme: 49 % de cellules monstrueuses; 17 % de normoblastes;

Adénogramme: 19 % de cellules monstrueuses; 64 % de lymphoblastes.

En outre, il y a 10 % de lymphocytes dans la rate, 16 % dans le foie, 17 % dans les ganglions.

Malgré ce bouleversement total et persistant de la formule leucocytaire, la petite malade va survivre trois mois, succombant dans un état d'anémie intense avec 22.000 leucocytes dont 85 % de ces éléments monstrueux. L'état général est très altéré, l'hépto et la splénomégalie sont extrêmes et les adénopathies si importantes que les douleurs intolérables qu'elles déterminent par compression des troncs nerveux résistent à de fortes doses de morphine. Il est à noter que le dernier examen de sang montra une leucopénie (3.700) avec seulement 16 % de cellules monstrueuses.

VI. — Observation communiquée par MM. Giraud, Bert, Desmonts, Pariselle.

Âgé de 63 ans, le malade n'a pas eu d'autres antécédents pathologiques que la rougeole à 20 ans et une mélitococcie à 45.

Ce sont des crises d'angine de poitrine apparues depuis août 1940 qui ont amené ce malade à consulter le 26 novembre l'un de nous qui le dirige dans notre service hospita-

lier. Les douleurs paroxystiques siègent dans la région précordiale, irradient dans le bras gauche, mais la sensation d'angoisse n'est apparue que depuis peu de temps alors que les crises ont augmenté de durée et d'intensité.

D'emblée, la pâleur du malade attire l'attention, c'est une pâleur cendrée qui n'appartient ni aux Biermeriens, ni aux cancéreux. Des œdèmes blancs, mous, d'apparition récente, envahissent les membres inférieurs et prennent les bourses. La rate enfin déborde le rebord costal de trois travers de doigt, sa forme est régulière, sa surface lisse, sa consistance ferme, mais on ne saurait parler de dureté ligneuse.

Pas d'hépatomégalie, aucune adénopathie superficielle ni profonde, n'est décelable. L'examen détaillé de tous les appareils ne montre rien qui soit digne d'être noté.

Hémogramme : le 29 novembre, 2.500.000 hématies ; HB. 45%, VG. 0,91, 6.700 leucocytes.

Poly	neutro	71,5
	éosino	0,5
	baso	0,5
	lympho	11
	moyens monos.....	7,5
	myelocytes neutro...	1 %
	cell atypique.....	6,5%

Tous les examens ont donné des résultats sensiblement analogues avec constante présence de cellules atypiques :

Ces éléments ont un noyau souvent polylobé absolument analogue à celui des monocytes à tendance plasmocytaire mais des granulations rouge violacé de taille irrégulière tranchent sur le protoplasme bleuté. D'autres cellules atypiques plus jeunes ont un noyau et un protoplasme basophiles; tous les intermédiaires existent qui les relient aux cellules précédentes à noyau polylobé.

Myelogramme : Hématies nucléées.....	24 %
Proerythroblastes	2 %
Macroblastes	2,5%
Myeloblastes	2,5%
Myelocytes neutro....	25 %
Polynucléaires	30 %
Eosinophiles	2 %
Lymphoblastes et cytes.	5 %
Monos	3 %

cellules atypiques identiques à celles du
sang 5 %

C'est le splénogramme fait le 7 décembre qui permet de porter le diagnostic de réticulosarcome de la rate.

1°) On note des plages de cellules groupées en syncytium à protoplasme basophile, à noyaux ovalaires tassés les uns contre les autres.

2°) De ces plages syncytiales se détachent de grandes cellules rondes, d'aspect embryonnaire avec gros noyau rond et mince couronne protoplasmique.

3°) Ces cellules évoluent vers les éléments de la série érythroblastique, de la série myeloïde et vers une série monocytoïde aboutissant à de gros éléments, aux noyaux polylobés et au protoplasme granuleux. Les cellules libres du splénogramme montrent une réaction érythroblastique intense, 17% et une forte réaction myeloïde 10%.

On tente de combattre l'anémie par de petites transfusions, puis on institue un traitement radiothérapique; sous son effet, le pourcentage d'éléments atypiques dans le sang diminue, la splénomégalie rétrocede, mais les crises d'angor se sont accentuées et le 16 février une importante métastase pleurale s'est constituée avec passage des cellules tumorales dans le liquide d'épanchement. Le décès survient peu après.

OBSERVATION DE LEUCOERYTHROBLASTOME

MM. Giraud, Bert et Th. Desmonts ont eu l'occasion d'observer un cas de passage de cellules atypiques d'origine néoplasique dans le sang sans bouleversement de la formule sanguine chez un malade atteint de leucoérythroblastome, tumeur formée par des leucoblastes et des érythroblastes.

VII. — Le malade G... J., âgé de 53 ans, est un cultivateur qui entre le 24 septembre 1941 pour une hémoptysie, il se plaint d'une asthénie marquée qui s'est installée au cours du mois écoulé avec une perte complète de l'appétit et un amaigrissement de 8 kg. L'interrogatoire révèle un état d'éthylisme chronique.

A l'examen on note un foie dur, débordant de trois travers de doigt le rebord costal, mais de surface lisse et régulière; pas de splénomégalie; l'examen complet ne révèle rien d'anormal.

Une épistaxis se produit le matin même et on note :

- un temps de saignement de 10 minutes.
- un temps de coagulation de 25 minutes.
- un nombre de plaquettes de 30.000.

Le signe du lacet est négatif.

Héogramme 3.200.000 GR., 8.000 leucocytes.

- 45 % de poly
- 22 % de grands mono
- 1 ½ % d'hématies nucléées
- 1 ½ % de mononucléaires jeunes à protoplasme basophile.

Le 28 septembre, gingivorragie, et une stomatite ulcéreuse gingivo hémorragique s'installe qui va persister malgré un traitement à l'opothérapie médullaire. Toutefois la répétition des transfusions sternales fait céder les hémorragies tandis que le nombre des plaquettes se maintient à 100.000. Malheureusement l'anémie s'est accusée :

1.500.000, il y a 22% d'hématies nucléées dans la formule leucocytaire, et l'amaigrissement devient intense. Le malade meurt le 9 octobre.

Autopsie: foie de 3 kg. 200, de forme conservée à la surface duquel se voient de nombreuses taches blanches arrondies, mais la consistance de ces noyaux n'est pas dure comme dans le cancer en taches de bougie. Ils sont même moins fermes que le tissu hépatique, et un frottis montre qu'ils sont constitués de cellules à noyaux ronds identiques à celles du sang et de la moëlle. Ce sont des plages néoplasiques formées les unes par des leucoblastes à gros noyaux, à mince couronne protoplasmique, les autres par des érythroblastes à noyaux en rayons de roue.

La rate, qui pèse 340 gr., les poumons, qui sont oedémateux, montrent de petits nodules analogues à ceux du foie. Chez ce malade, c'est l'examen de sang montrant la présence de leucoblastes et d'érythroblastes qui a fait porter le pronostic fatal; c'est l'autopsie par l'aspect du foie et l'examen anatomo-pathologique qui ont permis de préciser qu'il s'agissait d'un sarcome leuco-érythroblastique du foie avec métastases splénique et pulmonaire.

ETUDE ANALYTIQUE

MYÉLOME MULTIPLE

L'observation n° 3 que nous ont communiquée MM. G. GIRAUD, BERT et TH. DESMONTS est intéressante en raison du passage dans le sang de cellules de deux types différents :

1° Passage des éléments monocytoïdes dont l'atypie dans le sang est difficile à établir du fait de l'évolution qu'ont subi ces éléments et qui les rapproche des monocytes normaux du sang ; nous avons vu que ces cellules néoplasiques libres s'arrondissent, leur protoplasme se charge de fines granulations violacées, leur noyau s'encoche et peut même présenter un aspect polylobé mais il garde ses nucléoles.

2° Passage d'une deuxième catégorie de cellules atypiques en nombre très limité dont on peut se demander si ce sont aussi des cellules tumorales ou si ce sont des cellules réactionnelles issues du système réticulo endothélial.

Ces cellules ont un aspect absolument spécial, comme on a pu le voir plus haut à propos de leur description, que nous n'avons retrouvé nulle part dans la littérature médicale.

Elles existent bien sur les frottis de la tumeur et on peut soutenir que ce sont d'autres éléments néoplasiques, mais là déjà elles sont en petit nombre et isolées entre elles ; nous inclinons donc à penser que ce sont des cellules réticulo endothéliales qui, irritées par le processus néoplasique se sont libérées et adaptées à un rôle macrophagique réactionnel.

Toutefois dans l'observation que rapporte P. E. WEIL sur un réticulo sarcome leucémique (O. n° 4 de notre thèse) les cellules tumorales sont tout aussi fortement atypiques que les notres, prenant des caractères jamais retrouvés dans la littérature ; et, bien qu'elles diffèrent nettement des notres par leur morphologie, elles s'en rapprochent par leur grande taille et leur aspect également extraordinaire. Or, dans cette observation, ces cellules sont indiscutablement néoplasiques et non réactionnelles.

Pour nos cellules de ce deuxième type nous avons également pu relever entre les éléments du sang et ceux de la tumeur quelques caractères différents attribuables à une évolution cellulaire : noyau moins volumineux, protoplasme plus étendu, présence de mitochondries pour les éléments retrouvés dans le sang, ce qui laisse à penser qu'ils sont à un stade plus évolué.

Signalons enfin que VARADI dans son observation n°7 (Cb. II de notre thèse) a noté aussi le passage dans le sang d'une deuxième catégorie de cellules atypiques, mais il ne les décrit pas et n'en fait pas état.

Dans les observations de myelome multiple avec passage de cellules atypiques dans le sang rapportées par VARADI nous retrouvons tout comme dans la notre un ensemble de caractères bien particuliers.

Du point de vue histologique le passage se fait tou-

jours en nombre limité, semblant plus important au stade ultime de la maladie ; de plus il n'y a pas bouleversement de la formule sanguine.

Du point de vue clinique, il est à noter tout d'abord qu'il s'agit de myelomes sans albumosurie de Bence Jones. Or le Professeur GIRAUD a fait remarquer que l'on pouvait différencier des myelomes classiques avec albumosurie de Bence Jones, qui évoluent sans métastases viscérales, les myelomes sans albumosurie de Bence Jones qui évoluent avec métastases ; et ces derniers nous paraissent aussi fréquents que les premiers.

Dans nos 3 observations de myelome, non seulement il y a eu métastases viscérales, mais ces métastases ont eu une évolution très rapidement extensive, songeons que dans notre observation n° III la flèche hépatique augmentait de 1 cm. par jour ! Fait à noter, la consistance de ce foie, tout comme dans l'observation n° 1 est restée uniforme et régulière en dépit de la métastase hépatique.

De plus la radiothérapie est restée absolument sans effet sur ces métastases alors que les tumeurs primitives sont demeurées petites et ont même diminué de volume sous l'effet des R. X.

Ainsi ces myelomes multiples avec passage de cellules tumorales dans le sang nous paraissent comporter un pronostic particulièrement sévère par le fait qu'ils évoluent avec des métastases viscérales extrêmement malignes ; nous allons voir que l'on retrouve ce caractère dans les réticulosarcomes avec passage de cellules atypiques.

2. — RÉTICULOSARCOMES

De notre observation VI MM. GIRAUD, BERT, et TH. DESMONTSONT dégagé un double intérêt.

1° On a pu établir la filiation entre les cellules tumorales et les différentes cellules atypiques, suivant sur les frottis toutes les transitions entre les cellules groupées en syncytium, les cellules rondes à gros noyau et les lignées hématopoïétiques d'une part, les éléments monocytoïdes atypiques de la rate et du sang de l'autre.

Il est possible de grouper parmi ces cellules dérivées des plages syncytiales des éléments rappelant la série mycloïde, d'autres la série erythroblastique, d'autres enfin la série lymphoïde.

On peut donc voir là un argument en faveur de la théorie uniciste de l'origine des éléments figurés du sang ; mais il faut dégager de ce fait un autre point important, à savoir que cette évolution métaplasique dans le milieu sanguin des cellules tumorales explique la difficulté du dépistage de ces cellules sur les frottis du sang.

Et il est dès lors permis de se demander si bien souvent le passage des éléments néoplasiques dans le sang n'a pas été de ce fait méconnu aussi bien d'ailleurs dans les reticulosarcomes que dans les autres tumeurs malignes des organes hématopoïétiques.

2° Toutes ces observations de réticulosarcomes avec passage de cellules atypiques dans le sang montrent encore les mêmes caractères évolutifs de métastases malignes et rebelles au traitement radiothérapique alors que celui-ci fait regresser la tumeur originelle. Les observations de P. E. WEIL et de VARADI (n^{os} IV et V de notre thèse) corroborent tout à fait la notre à ce point de vue.

Ces formes avec passage de cellules atypiques d'origine néoplasique méritent donc bien une place à part dans le cadre des réticulosarcomes et on devra s'attacher à les dépister par l'étude comparée des frottis de sang avec les frottis tumoraux.

De plus elles posent le problème des rapports entre les réticuloses et les leucémies. Il n'y a pas de tumeur dans la leucémie mais les travaux d'OBERLING sur la leucémie des poules montrant que l'inoculation peut déterminer indifféremment un réticulosarcome ou une leucémie aiguë font entrevoir un rapport très étroit entre réticulosarcome, leucémie et réticulose maligne. Les réticulosarcomes avec passage dans le sang de cellules atypiques paraissent constituer un stade intermédiaire du plus vif intérêt pour l'étude de ces rapports.

3. — SARCOMÉ ÉRYTHROLEUCOBLASTIQUE DU FOIE

Cette observation n° VII de notre thèse que nous devons encore à MM. GIRAUD, BERT et TH. DESMONTS est intéressante par l'existence de deux types de tumeurs différentes, leucoblastique et érythroblastique, et par le passage de cellules de ces deux types dans le sang. Elle a les mêmes caractères cliniques d'atteinte profonde de l'état général, et d'évolution rapidement fatale avec métastases viscérales que les autres tumeurs avec passage dans le sang de cellules néoplasiques. Elle reste distincte hématologiquement des leucosarcomatoses et du chlorome par l'absence de bouleversement de la formule sanguine. Elle montre en outre que dans bien des cas les érythroblastoses signalées au cours des formes anémiques des sarcomes des organes hématopoïétiques sont peut-être simplement dûes au passage dans le sang de cellules venues d'un érythroblastome.

E — ÉTUDE SYNTHÉTIQUE

Dans toutes ces tumeurs malignes des organes hématopoïétiques, nous retrouvons donc un ensemble de caractères communs :

Cliniquement

L'évolution est très rapidement fatale ;

Il y a atteinte profonde de l'état général avec état d'anémie marqué,

La radiothérapie agit bien sur les tumeurs primitives, mais n'empêche pas l'évolution et même la constitution de métastases viscérales, hépatiques ou pleurales le plus souvent, qui conduisent le malade vers l'issue fatale avec une brutalité remarquable.

Histologiquement

L'origine néoplasique des cellules atypiques retrouvées dans le sang est indiscutable. Toutefois: le dépistage de ces cellules s'est en général avéré difficile du fait de l'évolution qu'elles subissent en passant dans le milieu sanguin. L'étude de la filiation entre les cellules néoplasiques tumorales et celles du sang montre qu'elles suivent une évolution métaplasique et que à côté des caractères néoplasiques, on retrouve des caractères tissulaires

qui distinguent les cellules moins évoluées de la tumeur des cellules plus évoluées du sang ou même d'un autre milieu métastatique (liquide pleural).

MM. G. GIRAUD et TH. DESMONTS ont insisté sur la nécessité de confronter les tissus tumoraux avec ceux du sang pour pouvoir suivre la filiation entre les cellules de la tumeur et celles passées dans le sang. — En attendant que des méthodes plus perfectionnées de coloration nous permettent peut être un jour de faire directement ce dépistage.

On peut se demander si, au cours de tumeurs malignes des organes hématopoïétiques, le passage dans le sang des cellules atypiques d'origine néoplasique n'a pas été souvent méconnu, et si des examens hématologiques plus complets n'auraient pas permis souvent de déceler le passage des cellules atypiques dans les formes possédant les caractères cliniques que nous avons étudiés. Il est à signaler que la ponction d'un organe qui est le siège d'une tumeur peut montrer une formule subnormale si on a ponctionné en dehors de la zone envahie : dans notre observation n° 7 le myélogramme était subnormal alors qu'à l'autopsie la moelle sternale était envahie de tumeurs.

b) On a parfois assisté au passage dans le sang d'une deuxième sorte de cellules atypiques à caractères tout différents des premières; ce sont en général de grosses cellules dont il s'agit de savoir si ce sont d'autres cellules tumorales ou si ce sont des éléments réactionnels issus du système réticulo endothélial. Nous avons penché pour cette seconde hypothèse.

Ce passage dans le sang des cellules tumorales s'effectuant en quantité limitée prend donc une haute signification pronostique : nous avons vu qu'il est l'indice d'une gravité exceptionnelle de la maladie — et cela

paraît aisément explicable car quel milieu mieux que le milieu sanguin est capable d'assurer l'essaimage des cellules tumorales et de déterminer ainsi la naissance des métastases ?

Quand à tirer de la présence dans le sang de ces cellules tumorales un argument pour nier l'origine réticulaire des myelomes, cela ne nous paraît guère rationnel, puisque nous avons vu que ce passage s'observe dans les réticulosarcomes, tumeurs d'origine indiscutablement réticulaire. VARADI souligne nettement ce fait dans le commentaire de ses observations de myelome avec passage de cellules atypiques.

Enfin, ces tumeurs malignes avec passage de cellules atypiques en nombre limité ne constituent-elles pas un stade intermédiaire fort intéressant entre les tumeurs malignes des organes hématopoïétiques sans passage et la leucosarcomatose, elle-même stade ultime avant les leucémies ?

On peut voir là un trait-d'union de la plus haute importance et un point de repère précieux pour l'étude des rapports des leucémies avec les tumeurs malignes des organes hématopoïétiques, ces tumeurs qui, par leur intime relation avec le sang circulant, dont l'examen est si facile, si précis, et si fructueux, semblent offrir, en regard des autres tumeurs malignes, des conditions d'étude tout particulièrement favorables.

CONCLUSIONS

I. — Les tumeurs malignes des organes hématopoïétiques avec passage dans le sang des cellules atypiques venues de la tumeur forment cliniquement un groupe à part, Bien individualisé par une évolution rapidement fatale, des métastases viscérales multiples, et la résistance à la radiothérapie.

II. — Le dépistage de ces cellules néoplasiques dans le sang est souvent difficile. L'étude comparée des frottis tumoraux et des lames de sang est nécessaire et montre l'évolution métatypique des cellules avant leur passage dans le sang.

III. — On trouve parfois, outre les cellules tumorales, des cellules d'un caractère si fortement atypique qu'on peut se demander s'il s'agit d'un deuxième type de cellules tumorales ou, comme nous inclinons à le penser, de cellules réactionnelles originaires du système réticulo-endothelial.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ADLER. — Zur Diagnostik der Multiplen Myeloms. (*Praxis* 1936, p. 247).
2. — ASCHOFF. — Ein fall von Myelom. (*Münch. Méd. Wochensch.* 1906, n° 7).
3. — BATTAGLIA. — Myelome et Myelose aleucémique. (*Vorchov Archivs*, 267, 1938, p. 106).
4. — BERGER. — Le Sarcome erythroblastique. (*Archives fr. de path. gén. et exp. d'anato. path.*, 1923, p. 49).
5. — DUCAMP, JANBON, GONDARD, GUIBERT. — Sarcome myelo érythroblastique à localisations multiples. (*Soc. des Sc. méd. et bio. de Montpellier*. Juin 1928, p. 294).
6. — FERRATA et STORTI. — Veber die diagnose der Multiplen Myeloms nur mit Hifferder Sternal Punktion. (*Münch. Méd. Wsch.* 1937 - 84).
7. — FOORD. — Abnormal bleeding in Multiple Myeloms. (*Ann. of int. Méd.* 1935 - 8 - 1071).
8. — GIRAUD (G.), BERT, DESMONTS (Th.). — Myelome multiple sans albuminurie thermosoluble avec métastases pleurale et hépatique et présence de cellules atypiques dans le sang. (*Soc. des Sc. méd. et bio. Montpellier*. 7 février 1941. *Montpellier médical*. 1941, p. 145).
- Réticulo Sarcome de la rate avec passage de cellules atypiques d'origine néoplasique dans le sang et métastase pleurale. (*Soc. des Sc. méd. et bio. de Montpellier*. 13 juin 1941 - *Montpellier médical*. Janvier 1942).
- Lympho Sarcome nodulaire du foie avec érythroblastose. (*Soc. des Sc. méd. et bio. de Montpellier*. 5 déc. 1941 - *Montpellier médical*. 1942, p. 102).

9. — GROSCURIN. — Le Myelome multiple. (*Le Sang*, 1939, p. 30).
 10. — HUGUENIN, VERMEZ, DEMIEL. — Réticulosarcome cliniquement guéri, syndrome clinique révélateur d'un envahissement des reins et du pancréas. (*Bull. Ass. Fr. étude du Cancer*, 1933, p. 65).
 11. — LÉVY (Magnus). — Veber die Myelom Krankheit. (*Z chr. Klin. Méd.* 116 - 1931, p. 510).
 12. — NOVÉ, JOSSEMAND et TAVERNIER. — Tumeurs malignes des Os. (1927).
 13. — OBERLING et GUÉRIN. — Rapports entre la leucémie et le cancer à la lumière des recherches expérimentales récentes. (*Paris Méd.* t. 91, n° 11. 1934).
 14. — ROGERS. — Un cas de myelome isolé à cellules plasmatiques. (*British Journal of Surgery*, Bristol, t. 17, n° 57, p. 518. 1930).
 15. — VARADI (St.). — Contribution à la connaissance de la cytologie des myelomes. (*Le Sang*, 1937, p. 689).
Sur un cas de réticulosarcome Subleucémique. (*Le Sang*, 1939, p. 1).
 16. — WEILL (P.E.) et PERLÈS (S.). — Un cas de réticulosarcome leucémique. (*Le Sang*, 1939, p. 937).
-

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre, et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Tumeurs malignes des organes hémato-poïétiques avec passage dans le sang de cellules atypiques d'origine néoplasique

par Roger Vallino

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 29 Juin 1942.

Le Professeur,
G. GIRAUD.

Vu :

Montpellier, le 29 Juin 1942.

Le Doyen,

G. GIRAUD.

Vu et Permis d'imprimer :

Montpellier, le 30 Juin 1942.

Le Recteur,

J. SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

